Bericht über einen Selbstversuch mit einem neuen Serotonin-Antagonisten

[2(N)-methyl-1,3,4,14b-tetrahydro-2H pyrazino (1,2d) dibenzo (b,f) (1,4) oxazepin]

Wolfgang Englert

1972

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546015_0059

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität München

Direktor Prof.Dr.W.Seitz

Bericht über einen Selbstversuch mit einem neuen Serotonin-Antagonisten [2(N)-methyl-1,3,4,14b-tetrahydro-2H pyrazino (1,2d) dibenzo (b,f)(1,4) oxazepin]

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Wolfgang Englert
aus Großbottwar

München 1972

Referent: Professor Dr.K.Stuhlfauth

Korreferent: Professor Dr.W.Seitz

Dekan: Professor Dr.W.Spann

Tag der Promotion: 6.6.1972

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät der

Universität München

DISSERTATIONS – und FOTODRUCK FRANK oHG
8000 München 2 · Gabelsbergerstr. 15 · Tel.: 2 80 90 90

INHALTSVERZEICHNIS

EINLEITUNG

THEMATIK

VERSUCHSPERSONEN

PRÄPARAT

METHODIK

I. Planung und Durchführung

Zielsetzung

Versuchsbedingungen

Dosierung

Einteilung der Versuchszeit und Art der Untersuchungen

Programmgestaltung der einzelnen Tage einer Versuchseinheit

II. Untersuchungsmethoden und die erzielten Ergebnisse

Internistische Untersuchungen

Neurologische Untersuchungen

Blutdruck-, Puls-, Temperatur-und Muskelkraftmessungen

Kreislauffunktionsprüfung nach Schellong

Elektrokardiographische Untersuchungen

Elektoencephalographische Untersuchungen

Laboruntersuchungen

Intravenöser Glucose-Toleranz-Test

Registierung der subjektiven Erscheinungen

Psychophysische Untersuchungen

SCHLUSSBETRACHTUNG

ZUSAMMENFASSUNG

LITERATURVERZEICHNIS

EINLEITUNG

Bevor ein Medikament heute in den Handel gelangt,durchläuft es einen langen Weg der Entwicklung.Angefangen bei der Synthetisierung im Labor über vorklinische und klinische Untersuchungen bis hin zur Genehmigung durch die Behörde, bedarf es eines großen Aufwandes von Zeit und finanziellen Mitteln.
Die Hauptlast der Entwicklungsarbeit trägt,bis zum Zeitpunkt der Erprobung des Präparates am Menschen,die Arzneimittelindustrie.Im Stadium der klinischen Prüfung geht jedoch eine wichtige Rolle von der pharmazeutischen Industrie auf die Klinik über.Von diesem Moment an ist die Zusammenarbeit zwischen klinischem Prüfer und Pharmako-Toxikologen der Herstellerfirma von entscheidender Bedeutung für den Entwicklungsfortgang."Wichtig ist,die Prüfzeiten nicht unnötig zu verlängern und den Nutzen eines Präparates vielen Kranken vorzuenthalten,deren Gesundung oder Besserung höher zu bewerten ist als ein seltener und darum erst spät zu ermittelnder Schaden"(BOCK 1).Andererseits sind strengste Prüfmethoden unerläßlich,um Fehlentwicklungen auszuschließen.

Zur Durchführung von Arzneimittelprüfungen,welche im allgemeinen doch recht umfangreiche Untersuchungen erfordern,sollte eine genügende Anzahl geeigneter Kliniken zur Verfügung stehen. Mit dieser Frage hat sich besonders die Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin befaßt.Von der Voraussetzung ausgehend,daß angesichts der ständig umfangreicher werdenden klinischen Prüfungen deren Durchführung von den Universitätskliniken allein arbeits- und kostenmäßig nicht mehr bewältigt werden kann,sah sich der Vorstand dieser Gesellschaft im Juni 1965 dazu veranlaßt,in allgemeinen "Richtlinien für klinische Arzneimittelprüfungen" es als unumgänglich zu bezeichnen, "daß auch die Träger anderer geeigneter Krankenanstalten,derartige Untersuchungen personell und apparativ zu fördern, veranlaßt werden"(STURM et al.2).

Im vorliegenden Fall wurde dieser fortschrittliche Vorschlag aufgegriffen und die klinische Vorprüfung in ein modernes, gut geleitetes Kreiskrankenhaus,wenige Kilometer von einer Universitätsstadt entfernt,verlegt.

THEMATIK

Dem Autor oblag es,im Rahmen einer klinischen Vorprüfung, einen kurzdauernden Verträglichkeitstest durchzuführen und sowohl Versuchsaufbau,als auch die in Erfahrung gebrachten Tatsachen und die erzielten Ergebnisse zu Papier zu bringen.

Das zu überprüfende Präparat war bereits von der Herstellerfirma einem groben Test unterzogen worden.
Die Absicht dieses Versuches zielte darauf ab,erste informative Grundlagen für weitere klinische Untersuchungen zu schaffen.

VERSUCHSPERSONEN

Für den durchzuführenden Test stellten sich zwei gesunde Personen zur Verfügung,und zwar ein Student der Medizin und der Autor(Zahnarzt).Die nötige Aufklärung über Wesen und Risiken einer klinischen Vorprüfung gestaltete sich relativ einfach,da auf Grund der Vorbildung beide Probanden in der Lage waren,sich ein Urteil zu bilden.

Nach den von der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin aufgestellten Richtlinien (2) für die klinische Prüfung von Arzneimitteln sollen Verträglichkeitsprüfungen von bestimmten Versuchspräparaten, "deren Heileffekt in einer faßbaren spezifischen Wirkung besteht",wie zum Beispiel blutzuckersenkenden Mitteln,antibakteriellen Substanzen,Cytostatika, Diuretika u.a.an einschlägigen Kranken durchgeführt werden. "Andere Stoffe mit objektiv schwer nachprüfbarer Wirkung,

z.B.Sedativa,Hypnotika,Tranquilizer,Analgetika,Spasmolytika und Vasodilatatoren,können zur Feststellung von Unverträglichkeitserscheinungen und Nebenwirkungen auch an freiwillig sich zur Verfügung stellenden,gesunden Personen geprüft werden,bevor sie zur Testung am kranken Menschen gelangen". In den genannten Richtlinien wird also näherungsweise festgelegt,daß bei der klinischen Vorprüfung von bestimmten Präparaten,einschlägige Kranke verwendet werden sollen, während für die ersten Verträglichkeitsprüfungen von anders klassifizierten Versuchssubstanzen auch gesunde Freiwillige herangezogen werden können.
Wie schon erwähnt,stellten sich für diese Untersuchung zwei gesunde Personen zur Verfügung.

PRÄPARAT

Wichtig für die Planung und Durchführung einer Verträglichkeitsprüfung ist das intensive Studium aller schon bekannten Fakten vor Versuchsbeginn.
Hierzu dienten ausführliche Besprechungen mit einem wissenschaftlichen Mitarbeiter der pharmazeutischen Herstellerfirma und spezielle Unterlagen über die Testsubstanz,die als "Basic Data Report (BDR)" von der Firma zur Verfügung gestellt wurden. Diese vertrauliche Schrift soll eine knapp gehaltene,inhaltlich umfassende Darstellung der bisher bekannten physikochemischen,toxikologischen,tierpharmakologischen und biochemischen Eigenschaften der Testsubstanz enthalten.Die in diesem Grundlagenbericht gebotenen Informationen müssen so beschaffen sein, daß sie dem klinischen Prüfer gestatten,die wahrscheinliche Sicherheit und mögliche therapeutische Wirksamkeit des Prüfungspräparates kritisch zu beurteilen,damit er sich für oder gegen die Anwendung der Substanz am Menschen entscheiden kann.

In Anbetracht der gestellten Aufgabe,verlangten die im "Basic Data Report" enthaltenen Berichte über die vom Hersteller durchgeführten toxikologischen Untersuchungen,eine besonders

kritische Betrachtung.In Anlehnung an Lehmann und andere, haben ZBINDEN et al.(3,4,5,6) die nach ihrer Meinung heute allgemein anerkannten Empfehlungen für die toxikologischen Tierexperimente,die den Untersuchungen am Menschen vorausgehen sollen,formuliert.Methodik und Umfang,der mit dem Versuchspräparat durchgeführten Toxicitätsprüfungen,entsprachen im großen und ganzen den genannten Empfehlungen.

Aus dem BDR sollen hier in aller Kürze die wichtigsten bisher ermittelten Eigenschaften der Testsubstanz genannt werden.
Bei dem Präparat handelt es sich um eine tetracyklische Verbindung mit der chemischen Bezeichnung: 2(N)-methyl-1,3,4,14b-tetrahydro-2H pyrazino (1,2d) dibenzo(b,f)(1,4) oxazepin. Summenformel: $C_{17}H_{18}N_2O$
In den Handel soll das neue Medikament als weißes kristallines Pulver bzw. in Tablettenform gelangen.
Ziel der Entwicklung war es ein neues Präparat gegen Asthma und Migräne auf den Markt zu bringen.
Nachdem sowohl bei Asthma als auch bei Migräne das biogene Amin 5-Hydroxytryptamin(Serotonin) eine entscheidende Rolle spielt,soll hier kurz auf die Bedeutung des Serotonins eingegangen werden.

"Die Wirkung des Serotonins besteht vornehmlich darin,glatte Muskulatur zu erregen: die Gefäße,die Bronchien,der Darm und der Uterus kontrahieren sich in vitro nach Zusatz geringer Konzentrationen von 5-Hydroxytryptamin. Nach intravenöser Injektion steigt der Blutdruck auf Grund der Vasokonstriktion an,während eine Dauerinfusion von Serotonin ein Absinken bewirkt.Die Erklärung liegt in der Auslösung des Bezold-Jarisch-Reflexes.Die jeweilige Kreislaufreaktion hängt weitgehend von der Ausgangslage ab.Skelett- und Herzmuskulatur werden von Serotonin kaum direkt beeinflußt.

5-Hydroxytryptamin liegt in manchen Geweben bzw.Zellen in hoher Konzentration vor,so in den enterochromaffinen Zellen der Darmschleimhaut.Bei Entartung dieser Zellen kommt es zur periodischen Überschwemmung des Organismus mit Serotonin. Die Folge davon sind:
vasomotorische Reaktionen,asthmaähnliche Anfälle,Diarrhoen, dazu pathologische Endokardveränderungen unklarer Genese. Ferner ist der hohe Serotoningehalt mancher Hirnabschnitte auffallend und gibt Anlaß zu Spekulationen über die physiologische Bedeutung dieses Amins.

Die erregende Wirkung des 5-Hydroxytryptamins an der glatten Muskulatur kann durch recht spezifische Serotoninantagonisten wie z.B. Lysergsäurediäthylamid,2,5-Dimethyl-serotonin,Methysergid (1-Methyl-D-lysergsäure-[2'-butanol-1']-amid) und Cyproheptadin (1-Methyl-4-[5-dibenzo-a,e-cycloheptatrienyliden-] piperidin) aufgehoben werden,von denen die beiden letztgenannten für die Therapie der Migräne Verwendung finden" (KUSCHINSKY 7).

Nach dieser kurzen Abhandlung über 5-Hydroxytryptamin,sollen weitere Eigenschaften des neuen Präparates aus dem BDR wiedergegeben werden.
Die Substanz vermag die Einwirkung von Serotonin an den Bronchien,am isolierten Uterus,auf den Blutdruck und auf die Permeabilität der Kapillaren zu vermindern. Außerdem hemmt die Verbindung die ödembildende Wirkung von 5-Hydroxytryptamin(5-HT).Krämpfen,die durch Tryptamin ausgelöst werden und die man sich durch den Angriff des Tryptamins an zentralen 5-HT-Rezeptoren erklärt, wirkt das Medikament entgegen.In einer Reihe von Untersuchungen zeigte die Substanz eine anti-Adrenalin-Wirkung,welche die anti-5-HT-Wirkung übertraf.Neben den bisher genannten Eigenschaften wurde bei ausgedehnten Tierversuchen festgestellt,daß das Präparat auch die Wirkung des Histamins hemmt.

Als cardiovaskuläre Aktivität zeigt es einen starken α-adrenolytischen Effekt,es wirkt sedierend und entzündungshemmend.Bei anti-Migräne-Versuchen zeigte sich nocheinmal die starke α-adrenolytische Wirkung neben schwacher anti-5-HT-Aktivität.

Zu den toxikologischen Untersuchungen noch folgende Bemerkungen:

Es bestand ein großer quantitativer Dosiswirkungsunterschied zwischen oraler,intraperitonealer und intravenöser Verabfolgung.Bei Mäusen ergaben sich zum Beispiel folgende Werte:

Letale Dosis			
1. oral	Maus	♂	723 mg/kg
	Maus	♀	618 mg/kg
2. intraperitoneal	Maus	♂	261 mg/kg
	Maus	♀	298 mg/kg
3. intravenös	Maus	♂	58 mg/kg
	Maus	♀	51 mg/kg

In den subchronischen Toxicitätsprüfungen ergaben sich bei den biochemischen,hämatologischen und pathologisch-anatomischen Untersuchungen sowie bei Harnanalysen keine pathologischen Befunde.
Die Erfahrungen,welche der Hersteller bei ersten groben Verträglichkeitsuntersuchungen gewonnen hatte,wurden im Interesse der Unvoreingenommenheit,den Prüfern nicht mitgeteilt.

Zu erwähnen wäre noch, daß das Medikament in Form von gepressten Tabletten,die je 5 mg der wirksamen Substanz enthielten,zur Verfügung stand und nach einem später noch aufzuzeigenden Dosierungsschema eingenommen wurde.

METHODIK

Planung und Durchführung

Nach eingehendem Studium der Unterlagen über die Testsubstanz und der schon erwähnten Unterrichtung der Probanden über Wesen und Risiken der klinischen Vorprüfung,konnte jetzt der Gesamtversuch geplant werden.

Zielsetzung

Im Anschluß an die vom Hersteller vorgenommene Prüfung mit ersten,groben Anhaltspunkten über die Verträglichkeit,war es Sinn und Zweck dieser Untersuchung, möglichst zuverlässige und genaue Angaben über die Verträglichkeit der Verbindung für den Gesunden zu erarbeiten.Der Untersuchungsbericht sollte,im Zusammenhang mit dem "Basic Data Report" der Herstellerfirma,für weitere klinische Prüfungen als Grundlage dienen.

Deshalb galt sowohl für den Versuchsaufbau als auch für den zu erstellenden Bericht folgender Grundgedanke:
Dem Leser muß die Möglichkeit geboten werden,sich auf Grund der Informationen über Zuverlässigkeit und Aussagewert der Versuche,ein Urteil zu bilden.Wichtig erscheint in diesem Zusammenhang die möglichst klare und durchschaubare Gestaltung der Versuchsanordnung.Außerdem ist zu erwähnen,daß sämtliche Untersuchungen regelmäßig und unter möglichst konstanten Bedingungen durchgeführt wurden.Ein weiterer Punkt für die Planung war,die täglichen Versuche und die anfallenden Laboruntersuchungen sowohl nach den Essenszeiten der Station,als auch nach dem Klinikbetrieb auszurichten bzw. einzuplanen. Einzelheiten werden später noch erläutert.Das gesamte Versuchsprogramm wurde unter Anleitung und Aufsicht des Klinikdirektors abgewickelt.

Versuchsbedingungen

Die Probanden wurden für die Dauer des Versuchs in einem Zweibettzimmer des Krankenhauses untergebracht und erhielten dort auch zu den Essenszeiten der Station die Vollkost der 2.Pflegeklasse.Durch die stationäre Aufnahme war ein reibungsloser Ablauf der Untersuchungen und Tests gewährleistet, zumal jeder Schritt besprochen und in den Klinikbetrieb integriert werden konnte.Alkohol- und Nikotinverbot bestand nicht,aber im Sinne möglichst objektiver Ergebnisse wurde der Konsum auf ein Mindestmaß eingeschränkt.Hervorzuheben wäre noch das Taschengeld,welches den Versuchspersonen von der Herstellerfirma zur Verfügung gestellt wurde.

Dosierung

Das Präparat wurde über einen Zeitraum von 19 Tagen von beiden Probanden nach folgendem Schema eingenommen:

Versuchstag	8 Uhr	11 Uhr	19 Uhr
1. -5.	2,5	2,5	2,5
8.-12.	5	5	5
15.-18.	1o	1o	1o
19.	15	15	15

Dosisangaben in mg. 6. und 7. sowie 13. und 14. Tag waren medikationslos.

Wie schon früher erwähnt,lag das Medikament in Form von gepressten Tabletten vor,die 5 mg der aktiven Substanz enthielten,d.h.in der ersten Woche wurde dreimal täglich nur eine halbe Tablette verabreicht.Anfangs- und Tageshöchstdosis wurden von der pharmazeutischen Firma,auf Grund bisheriger Erfahrungen mit dem Präparat,festgesetzt.Die Reaktionen der Versuchspersonen konnten jederzeit dem Direktor des Krankenhauses mitgeteilt werden,sodaß im entsprechenden Fall eine Änderung der Dosis möglich war.

Einteilung der Versuchszeit und Art der durchgeführten Untersuchungen

Die zu Verfügung stehende Zeit wurde in drei gleiche Einheiten von je fünfeinhalb Tagen unterteilt. Während dieser Zeit wurden unter möglichst konstanten Bedingungen folgende Untersuchungen vorgenommen:

Blutdruck-,Puls-und Temperaturmessungen,einfache Muskelkraftbestimmungen,großes und kleines Laborprogramm,Ruhe-,Steh-und Belastungs-Elektrokardiogramm,EEG-Aufzeichnungen,neurologischer und internistischer Status,Einfädel-und Konzentrationsleistungstest(nach Düker).

Außerdem wurde jeden zweiten Tag der 24-Stunden-Urin gesammelt. (Die Aufbewahrung erfolgte unter Null Grad Celsius). Davon wurden je Versuchsperson 2oo Kubikzentimeter bei minus 2o Grad eingefroren.
Am 1.,16. und 17. Versuchstag wurde unmittelbar vor der Medikation,sowie zwei und vier Stunden danach,beiden Probanden 1o ccm Blut aus der vena radialis entnommen,heparinisiert und bei minus 2o Grad Celsius aufbewahrt. Urin- und Blutproben wurden am Ende des Gesamtversuches der Herstellerfirma zur Analyse übergeben.

Im Verlauf der Untersuchung wurde dreimal eine intravenöse Glucosebelastung nach Conard durchgeführt und zwar am dritten Kontrolltag (d.h. ohne Medikament), am 5.Versuchstag und am 19.Versuchstag.Bei der letzten Glucosetoleranzbestimmung wurde zwei Stunden zuvor,15 mg des Medikamentes eingenommen.

Elektoencephalographische Aufzeichnungen wurden während des gesamten Versuchs viermal vorgenommen und zwar am 1.Kontrolltag,sowie am 5., 12. und 19. Versuchstag.

Von den Versuchspersonen wurden laufend,nach einem bestimmten Schema,subjektive Emfindungen und Erscheinungen registriert.

Drei Tage vor Beginn des eigentlichen Versuchs wurden Kontrolluntersuchungen und allgemeine Befunderhebung vorgenommen.

1.Kontrolltag

Harnlassen für Urinstatus, Körpergewichtsfeststellung,Blutentnahme (großes Laborprogramm), EKG, Thoraxröntgenaufnahme, Blutzuckerbestimmung, internistischer und neurologischer Status, EEG-Aufzeichnung.

2.Kontrolltag

24-Stunden-Urin wurde gesammelt und davon,je Versuchsperson, 2oo Kubikzentimeter eingefroren.

3.Kontrolltag

Bestimmung der Glucose-Toleranz n.Conard, psychophysische Leistungstests,Kreislaufprüfung nach Schellong.

Angaben zu den Versuchspersonen

	Alter	Größe	Gewicht am			
			1.KT	5.VT	12.VT	19.VT
Versuchsperson I	23 Jahre	175 cm	64,5	65	65	65,5
Versuchsperson II	27 Jahre	183 cm	74,5	74,5	75,5	75,5

Erläuterung:
KT = Kontrolltag, VT = Versuchstag, Gewichtsangaben in Kilogramm.

Programmgestaltung der einzelnen Tage einer Versuchseinheit

1.,2.und 3.Tag

8 Uhr Medikation,anschließend Blutdruck-,Puls- und Temperaturmessung,Frühstück
10^{30} 2.Blutdruck-,Puls- und Temperaturmessung
11^{00} Medikation,Mittagessen
19^{00} Medikation,3.Blutdruck-,Puls- und Temperaturbestimmung, Abendessen

4.Tag

7 Uhr Blutentnahme (kleines Laborprogramm),Harnlassen für Urinstatus,Blutbild
8 Uhr Medikation,Blutdruck-,Puls-und Temperaturmessung, Frühstück
10^{30} 2.Blutdruck-,Puls- und Temperaturbestimmung
11^{00} Medikation,Mittagessen
19^{00} Medikation,Blutdruck-,Puls- und Temperaturmessung Abendessen

5.Tag

8 Uhr Medikation,Blutdruck-,Puls- und Temperaturmessung Frühstück
10^{30} 2.Blutdruck-,Puls- und Temperaturbestimmung
11^{00} Medikation,Mittagessen
12^{30} Kreislaufprüfung nach Schellong,psychophysische Leistungstests
16^{00} EEG-Aufzeichnung
20^{00} Medikation,3.Blutdruck-,Puls- und Temperaturmessumg Abendessen

6.Tag

7 Uhr Blutentnahme (großes Laborprogramm),Harnlassen für Urinstatus
8 Uhr Frühstück
10^{00} Elektrocardiographische Untersuchung
11^{00} Neurologischer und internistischer Status,Mittagessen

Der Nachmittag des 6.Tages und der 7.Tag waren versuchs- bzw. medikationsfrei.
An den Tagen,an denen EEG-Ableitungen vorgenommen wurden,erfolgte die dritte Medikation mit anschließender Blutdruck-, Puls- und Temperaturbestimmung um 2o Uhr,also eine Stunde später als gewöhnlich.

Untersuchungsmethoden und die erzielten Ergebnisse

Bevor die Untersuchungsmethoden aufgeführt werden,wäre noch festzustellen,daß von beiden Probanden eine genaue Anamnese erstellt wurde,welche besonders die Punkte berücksichtigte, die bei Arzneimittelprüfungen von Bedeutung sein können:

allergische Diathese,Überempfindlichkeits- oder Unverträglichkeitserscheinungen nach Kontakt mit Medikamenten,Nahrungsmitteln oder anderen Stoffen;Art,Zahl und Datum von Schutzimpfungen und Seruminjektionen; genaue Angaben über Genußmittelkonsum und Medikamenteneinnahmen; durchschnittliche Schlafzeiten; Wetterfühligkeit.

Internistische Untersuchungen

Der ausführliche internistische Befund wurde am ersten Kontrolltag nach den allgemein bekannten und üblichen Richtlinien unter Berücksichtigung der von MÜLLER-SEIFERT (8) aufgestellten Regeln erhoben.

Wie schon bei der Anamnese,so wurde auch bei der Erhebung des internistischen und neurologischen Befundes auf Hinweise für vegetative Regulationsstörungen geachtet. Solche sind nach MÜLLER-SEIFERT (8) zum Beispiel:
Hyperalgesie (zu prüfen durch mittelstarken Druck auf den processus mastoideus),verstärkter Dermographismus, blasse oder besonders gerötete Haut, Akrocyanose, glanzlose,ausfallende Haare,brüchige Nägel,rissige Lippen,Tachy- oder Bradykardie mit respiratorischer Arrhythmie, Extrasystolen, beschleunigte Atmung, Druckempfindlichkeit im Epigastrium, lebhaft spielende oder eng gestellte Pupillen,Lidflattern beim lockeren Lidschluß, feinschlägiger Tremor,gesteigerte Sehnenreflexe, positives Chvostek'sches Zeichen.

Bei den späteren,an den Versuchstagen 6,13 und 2o periodisch wiederkehrenden internistischen Kontrolluntersuchungen wurde der systematische Untersuchungsgang auf folgende Maßnahmen beschränkt:
Inspektion der äußeren Haut, Beachtung von Zungenbelag, Rachenrötung,Druck- oder Klopfempfindlichkeit der Nierenlager, Palpation des gesamten Abdomens,Beachten von Darmgeräuschen.

Neurologische Untersuchungen

Um neurale und starke neurotoxische Medikamentenwirkungen zu erfassen,wurden am 1.Kontrolltag sowie am 6.,13. und 2o.Versuchstag in Anlehnung an KLOOS (9) folgende Untersuchungen durchgeführt:

Schädel:

Klopfschmerz,Druckempfindlichkeit der Nervenaustrittspunkte (n.trigeminus, nn.occipitalis maj. et min.)

Gehirnnerven:

Augen: Ptosis
Ausmaß und Koordination der Bulbusbewegungen (Nystagmus, Strabismus)
Pupillen: Weite, Isokorie, Lichtreaktionen, Convergenzreaktion

stärkere Gesichtsfeldeinschränkungen

Gesichtsausdruck (schlaff, gespannt)
Gesichtsinnervation: Paresen, Chvostek'sches Zeichen

Zungeninnervation: seitliche Abweichung, Zittern, Gaumensegelparese
Gehör: grobe Beeinträchtigung (Ausführung des Rinne'schen und des Schwabach'schen Versuches mit einer A_1 Stimmgabel)

Sprachartikulation: Erschwerung bei Testworten, Verwaschenheit, Silbenstolpern

Motorik:

Muskelruhetonus und grobe Kraft (Prüfung an Armen und Beinen)

grobe Ergometrie (Anzahl der Kompressionen einer Fingerhantel mit der linken Hand)

Ruhetremor, Intentionstremor

Reflexe: Biceps-, Triceps-, Patellar- und Achillessehnenreflex, Bauchdeckenreflex,

Pyramidenzeichen: Babinski, Rossolimo, Mendel-Bechterew, Patellar- und Fußklonus

Koordination:

Zielbewegungen: Finger-Finger-Versuch, Finger-Nase-Versuch, Knie-Hackenversuch

Diadochokinese (Klavierspielbewegungen, rasche Pro- und Supinationsbewegungen der Unterarme)
Romberg'scher Versuch bei geschlossenen Augen, "Blindgang auf der weißen Linie" (Augen geschlossen, Armhaltung wie beim Romberg'schen Versuch)

Sensibilität

(besonders sorgfältige und seitenvergleichende Prüfung im Bereich der Extremitäten)

Hautsensibilität für Berührung (Wattebausch),Schmerz (Nadelstich),Temperatur (warmes und kaltes Wasser enthaltende Reagenzgläser)
räumliches Unterscheidungsvermögen (Zahlenschreiben auf der Haut)
Lokalisationsvermögen
Tiefensensibilität: Lage- und Bewegungsempfindung (Prüfung durch Zehenbiegen)
Pallästhesie (Prüfung mit der A_oStimmgabel)
Sensible Reizerscheinungen: Parästhesien bei leichter Berührung der Haut,Druckschmerz des plexus brachialis und n. peroneus,n. ischiadicus,Dehnungsschmerz des n. ischiadicus (Lasègue'sches Zeichen)

Ergebnis

Bei allen internistischen und neurologischen Untersuchungen zeigten sich keine abweichenden Merkmale vom Aufnahmebefund. Kleinschlägiger Nystagmus bei Seitwärtsblick,beim Blick nach oben leicht rotatorisch,wurde bei Versuchsperson II festgestellt.Dieses Resultat bezieht sich auf alle Untersuchungen.

Blutdruck-,Puls-,Temperatur- und Muskelkraftmessungen

Die Ermittlung der genannten Werte wurde bei den Versuchspersonen dreimal täglich vorgenommen. Die Messung des Blutdrucks (n.Riva-Rocci) erfolgte stets am rechten Arm. Es fand immer dasselbe Quecksilbermanometer Verwendung. Bei der Bestimmung der Pulsfrquenz zählten die Probanden selbst eine volle Minute lang die Pulsschläge durch Betasten der arteria radialis. Die Messungen wurden am liegenden Probanden durchgeführt,nachdem dieser mindestens fünf Minuten in entspannter Rückenlage auf seinem Bett verbracht hatte.Die unmittelbar vor den Kreislaufmessungen vorgenommene Bestimmung der Körpertemperatur erfolgte durch rektale Messung mit einem handelsüblichen Quecksilberthermometer über eine Zeitdauer von 5 Minuten.
Zur Feststellung der absoluten Muskelkraft wurde ein in Kilopond geeichtes Stahlfederdynamometer verwendet, welches stets mit der rechten Hand gedrückt wurde.

Ergebnis

Die Werte der Blutdruck-,Puls- und Temperaturmessungen sind im Anschluß tabellarisch aufgezeichnet.
Die Resultate der Muskelkraftbestimmungen wurden nicht in Tabellenform festgehalten,da sich diese Methode als zu ungenau herausstellte.Kleine Unterschiede in der Handhabung des Dynamometers beeinflußten die Meßergebnisse sehr deutlich.

Versuchsperson I

Blutdruck			
8^{00}	10^{30}	19^{00}	
120/80	100/70	110/80	1.KT
110/80	110/80	120/80	2.KT
105/50	130/80	120/60	1.VT
120/70	115/85	120/70	|
100/60	100/55	115/65	|
105/60	115/75	115/75	|
100/65	105/55	110/75	5.VT
100/60	115/55	110/70	8.VT
115/75	100/55	110/65	|
100/60	105/60	110/70	|
110/65	105/60	115/65	|
105/55	105/75	100/65	12.VT
100/50	105/60	110/65	15.VT
105/60	115/60	120/90	|
105/70	100/70	110/70	|
120/80	115/70	110/65	|
100/70	100/75	125/80	19.VT

Temperatur			
8^{00}	10^{30}	19^{00}	
37,0	37,5	37,4	1.KT
37,4	37,0	36,5	2.KT
36,8	37,4	37,2	1.VT
36,7	37,2	37,3	|
36,7	37,1	37,0	|
36,8	37,2	37,3	|
36,8	37,1	37,3	5.VT
37,0	37,3	36,8	8.VT
36,9	37,1	37,4	|
36,7	37,0	37,4	|
37,2	37,2	37,3	|
37,0	37,2	37,3	12.VT
36,8	37,2	37,1	15.VT
36,7	37,4	37,4	|
37,0	37,2	37,2	|
37,2	37,2	37,3	|
37,3	37,2	36,9	19.VT

Puls			
8^{00}	10^{30}	19^{00}	
88	100	90	1.KT
68	74	92	2.KT
84	90	90	1.VT
76	76	88	|
74	88	94	|
94	78	92	|
80	84	90	5.VT
68	88	100	8.VT
84	88	88	|
84	84	108	|
86	86	90	|
88	104	84	12.VT
100	88	88	15.VT
92	80	100	|
88	84	88	|
84	90	90	|
76	110	88	19.VT

Erläuterung:

KT = Kontrolltag

VT = Versuchstag

Versuchsperson II

Blutdruck			
8^{00}	$1o^{30}$	19^{00}	
13o/9o	125/9o	13o/9o	1.KT
12o/9o	125/85	13o/9o	2.KT
13o/9o	125/8o	115/65	1.VT
115/85	135/95	13o/8o	
12o/85	125/65	125/8o	
12o/9o	115/9o	125/9o	
11o/7o	11o/85	12o/9o	5.VT
115/9o	12o/65	125/9o	8.VT
125/85	11o/65	135/95	
125/9o	12o/8o	13o/95	
125/95	125/85	125/85	
12o/95	13o/95	13o/9o	12.VT
13o/9o	125/9o	135/95	15.VT
125/85	125/85	13o/95	
125/95	125/8o	12o/85	
12o/95	13o/95	13o/9o	
125/9o	125/85	125/9o	19.VT

Temperatur			
8^{00}	$1o^{30}$	19^{00}	
37,6	37,6	37,5	1.KT
37,4	37,6	37,2	2.KT
37,3	37,6	37,4	1.VT
36,9	37,1	37,4	
36,8	37,4	37,5	
37,o	37,4	36,9	
37,2	37,3	37,o	5.VT
37,o	37,1	37,o	8.VT
36,9	37,3	37,3	
37,1	37,2	37,2	
37,2	37,1	36,8	
37,1	37,3	37,o	12.VT
37,2	37,2	37,o	15.VT
37,o	37,4	37,2	
37,1	37,1	37,3	
37,3	37,3	37,2	
37,4	37,3	36,8	19.VT

Puls			
8^{00}	$1o^{30}$	19^{00}	
9o	1oo	88	1.KT
84	88	8o	2.KT
88	76	76	1.VT
72	76	8o	
68	8o	74	
92	1oo	9o	
8o	84	76	5.VT
84	82	8o	8.VT
86	72	78	
88	84	1oo	
92	82	88	
84	1o4	1oo	12.VT
1oo	98	96	15.VT
92	88	72	
92	8o	98	
88	92	84	
96	86	8o	19.VT

Kreislauffunktionsprüfung nach Schellong

Am 3. Kontrolltag,sowie am 5.,12. und 19. Versuchstag, wurde in Abänderung der Orginalausführung von SCHELLONG/ LUDERITZ (1o) eine Kreislaufregulationsprüfung durchgeführt.

Vorbereitung:

Der Proband lag 7 Minuten in entspannter Ruhelage auf seinem Bett.

Ruhewert:

Dann wurden Blutdruck (RR) und Pulsfrequenz während des Liegens im Abstand von je 45 Sekunden dreimal hintereinander bestimmt.

Stehwert:

Der Proband stand 5 Minuten auf. Unmittelbar nach dem Aufstehen und anschließend im Abstand von je 45 Sekunden wurden 6 - 7 RR'- und Pulsfrequenzmessungen durchgeführt. Nach dem anschließenden Wiederhinlegen erfolgten 3-5 Messungen.

Belastungswert:

Sofort im Anschluß an 2o Kniebeugen,die in 4o Sekunden auszuführen waren,legte sich die Versuchsperson wieder hin. Sofort und laufend weiter in Abständen von je 45 Sekunden wurden Blutdruck- und Pulsmessungen bis zum Wiedererreichen der Ruhewerte (bzw. maximal 7 Messungen) vorgenommen.

Der Stehwert liefert Anhaltspunkte für orthostatische Regulationsstörungen im peripheren Kreislauf.Der Belastungsversuch gibt im wesentlichen Aufschluß über die Anpassungsfähigkeit des Herzens bei körperlichen Belastungen und zeigt stärkere hämodynamisch ins Gewicht fallende Herzinsuffizienzen an.

Ergebnis der Kreislauffunktionsprüfung in Tabellenform

	Ruhewert			
	VT	RR	Ampl. (Torr)	Puls
VP I	3.KT	11o/6o	5o	76
	5.VT	1oo/6o	4o	8o
	12.VT	95/6o	35	78
	19.VT	1oo/7o	3o	76
VP II	3.KT	115/7o	45	84
	5.VT	125/75	4o	76
	12.VT	11o/8o	3o	76
	19.VT	11o/75	35	8o

	Stehwert				
	Änderung syst.	diast.	Ampl. %	Puls	VT
VP I	o	+1o	8o	96	3.KT
	+5	+2o	62	11o	5.VT
	+1o	+15	85	84	12.VT
	+1o	+5	117	9o	19.VT
VP II	+5	+2o	67	12o	3.KT
	+1o	+15	87	1o4	5.VT
	+2o	+2o	1oo	1oo	12.VT
	+25	+2[illegible]	1oo	1o8	19.VT

	Belastungswert					
	VT	Änderung syst.	diast.	Ampl. %	Puls	AW erreicht n. x Messungen
VP I	3.KT	o	-1o	12o	8o	4
	5.VT	+2o	-5	162	88	7
	12.VT	+15	o	143	76	5
	19.VT	+1o	-15	183	82	5
VP II	3.KT	+25	+15	122	92	6
	5.VT	+2o	o	15o	8[illegible]	5
	12.VT	+25	+5	166	76	5
	19.VT	+2o	+5	143	9o	7

Erklärung: VP = Versuchsperson, KT = Kontrolltag, VT = Versuchstag

Erläuterungen zur vorangegangenen Tabelle:

Zur Rubrik Ruhewert:

1.Spalte:RR
aufgeführt wird der ungefähre Mittelwert von drei im Abstand von 45 sec durchgeführten Blutdruckmessungen in Torr.Alle übrigen in der Tabelle erscheinenden Blutdruckwerte werden auf diesen "RR-Ruhewert" bezogen.

2.Spalte:Ampl.Torr
enthält die Amplitude des oben erläuterten "RR-Ruhewertes" in der Maßeinheit Torr.

3.Spalte:Puls
enthält die Pulsfrequenz/min,die während der RR-Messung, also gleichzeitig mit dieser ermittelt wurde.Auf diesen "Puls-Ruhewert" beziehen sich sämtliche übrigen Pulswerte der folgenden Rubriken.

Zur Rubrik Stehwert:

1.Spalte:And.syst.
angegeben wird in Torr die durchschnittliche Abweichung (+ nach oben; - nach unten) des gegen Ende des Stehversuches herrschenden systolischen Blutdruckes vom systolischen RR-Ruhewert.

2.Spalte:Änd.diast.
entsprechende Angabe der diastolischen Abweichung.

3.Spalte:Ampl.%
angegeben wird die sich aus den Zahlen der beiden vorhergehenden Spalten (And.syst. und And.diast.)ergebende Blutdruckamplitude in Teilen von Hundert der RR-Ruhewertamplitude, wobei diese mit 1oo% angesetzt wird.

4.Spalte:Puls
angegeben wird die gegen Ende des Stehversuches vorhandene durchschnittliche Pulsfrequenz/min.Der Vergleich dieses Wertes mit dem "Puls-Ruhewert",zeigt den Pulsfrequenzanstieg.

Zur Rubrik Belastungswert:

Die Einteilung der Spalten ist identisch mit derjenigen der Rubrik Stehwert. Anstelle der Stehversuchswerte wird hier die erste, unmittelbar im Anschluß an die Belastung vorgenommene RR- und Pulsmessung (sog. Sofortwert) mit den entsprechenden Zahlen der Rubrik Ruhewert verglichen.

Zur Rubrik AW erreicht nach x Messungen:

AW = Ausgangswert = Ruhewert
Angegeben wird die Anzahl der RR- und Pulsfrequenzmessungen (im Abstand von 45 sec bei ruhender Lage des Probanden), die zwischen Belastung und Wiedererreichen der in der Rubrik Ruhewert aufgeführten Werte liegen.

Elektrokardiographische Untersuchungen

Am 1. Kontrolltag, sowie am 6., 13. und 2o. Versuchstag, wurde jeweils gegen 1o Uhr von den Probanden ein kombiniertes Ruhe-, Steh- und Belastungselektrokardiogramm aufgezeichnet.

Die Untersuchungen wurden stets am selben Gerät von derselben technischen Assistentin vorgenommen und stets von demselben Arzt ausgewertet.

Veruchsanordnung: 3 Minuten lang wurde ein Ruhe-EKG in entspannter liegender Position in 3 Extremitäten- und 6 Brustwandableitungen aufgezeichnet. Im anschließenden Steh-EKG registrierte man ungefähr 2 Minuten lang in entspannter aufrechter Haltung 3 Extremitätenableitungen. Im Anschluß an 3o Kniebeugen, welche in 5o sec ausgeführt wurden, legte sich der Proband wieder hin. Sofort und nach 3 Minuten registrierte man 3 Extremitätenableitungen. Bei der letzten Aufzeichnung wurden auch die Brustwandableitungen mit berücksichtigt.

Das EKG läßt Störungen des Erregungsablaufes innerhalb des Herzens erkennen,die sowohl vegetativ-dysregulatorischer als auch organischer Natur sein können.Im Belastungs-Elektrokardiogramm manifestieren sich auch latente funktionell und organisch bedingte Störungen im Herzmuskel.Das EKG ermöglicht damit eine rechtzeitige Erkennung von Frühschäden (GITTER/ HEILMEYER 11).Das Steh-EKG erfaßt orthostatisch bedingte Regulationsstörungen des peripheren Kreislaufs in ihren Auswirkungen auf das Herz.

Elektroencephalographische Überprüfung

EEG-Ableitungen wurden während des gesamten Versuchs viermal vorgenommen:
Am 1.Kontrolltag,am 5.,12.und 19.Versuchstag und zwar jeweils gegen 16 Uhr.Wie bei den EKG-Ableitungen wurde auch hierbei darauf geachtet,daß stets dieselbe Assistentin und derselbe Arzt die Ableitungen vornahm bzw. auswertete.

Bevor die Ergebnisse dargelegt werden einige grundsätzliche Bemerkungen zum EEG.

"Die Elektroencephalographie hat sich zu einer bedeutungsvollen physiologischen und klinischen Methode entwickelt. Zwar wirkt der Knochen als eine Art Filter für bestimmte Frequenzen,ein Vergleich bei der Ableitung von der freigelegten Gehirnoberfläche bei der Operation (Elektrocorticogramm)zeigt jedoch,daß die hierdurch eintretenden Abänderungen für klinische Zwecke nicht entscheidend sind.Im leitenden Gewebe findet eine gewisse physikalische Ausbreitung lokal entstehender Potentiale durch elektrische Feldschleifen statt. Trotzdem ist eine recht genaue Lokalisation der Quelle gegenüber der Norm veränderter Potentiale möglich.Durch die Ableitung mit Hilfe relativ großer Elektroden von der Schädeldecke,wird stets die Interferenz der elektrischen Prozesse in zahlreichen Elementen,die Potentiale produzieren,abgeleitet.

Bei der Aufzeichnung eines typischen Elektroencephalogramms mit Ableitung über dem Occipitalhirn erkennt man, daß eine fortwährende, rhythmische Spannungsproduktion vorliegt,auch bei vollständiger Ruhe. Man spricht von elektrischen Spontanschwankungen. Sie sind auch im tiefen Schlaf, wenn auch in abgeänderter Form, noch vorhanden und verschwinden nur bei lebensgefährlicher Lähmung der Gehirnfunktionen bzw. am sterbenden Gehirn (REIN-SCHNEIDER 12).

Jede EEG-Kurve läßt sich in einzelne Wellen oder Grapho-Elemente aufteilen, die in mehr oder weniger rhythmischen Folgen ablaufen und von einem zum andern Augenblick wechseln.Über vielfältige Änderungen hinweg wahrt sie ein bestimmtes Aussehen und kann einem bestimmten Typ zugeordnet werden, der trotz aller kontinuierlichen Schwankungen gleichbleibt. Das EEG liefert ein reichhaltiges Bild, der elektrischen Gehirnaktivität; ein komplexes und variables Bild, das vom wichtigen biologischen Ausgangsverhalten abhängt. Es gibt keine Beziehung zwischen Elektroencephalogramm und besonderen Gedanken; das EEG verändert sich aber mit dem Alter, mit Wachheit oder Schlaf, Aufmerksamkeit oder Zerstreuung, Bedürfnis nach Frischluft, mit Hunger, Durst oder Sattheit. Diese Veränderungen haben chemische oder neuronale Ursachen. Von den chemischen sind schon einige bekannt:

Die Werte des Zucker-, CO_2- oder Sauerstoffgehaltes stehen in direkter Beziehung zum Auftreten oder Verschwinden, zur Beschleunigung oder Verlangsamung der Hirnwellen und auch die Wirkungen von Insulin oder ACTH auf das Elektroencephalogramm sind beträchtlich (FISCHGOLD/DREYFUS-BRISAC 13).

Ergebnisse der EEG-Untersuchungen

Versuchsperson I

1. Kontrolltag: Leichte Allgemeinveränderung, lokale Störungen fehlen. Die Kurve läßt sich nicht von einer Normvariante unterscheiden.

5.Versuchstag: EEG vom Alphatyp.Im Vergleich zur Erstableitung jetzt keine Auffälligkeiten.

12.Versuchstag: Es zeigen sich bei Hyperventilation in Gruppen generalisiert auftretende 7/sec Wellen.

19.Versuchstag: Nach Hyperventilation zentral beiderseits kleine Betawellenrhythmen.

Der Verlauf dieser vier Ableitungen bietet eine erhebliche Funktionslabilität.

Versuchsperson II

1.Kontrolltag: Gering unregelmäßiges EEG.Herdveränderungen fehlen.Unauffällige Hyperventilationsunregelmäßigkeiten.

5.Versuchstag: Keine wesentliche Anderung.

12.Versuchstag: Bei Mehratmung fehlen die früher in Gruppen auftretenden basal eingestreuten 5-6/sec Wellen.

19.Versuchstag: Keine wesentliche Änderung.

Zusammenfassung

Die Verlaufskontrollen bieten bei Zunahme der Medikation keine wesentlichen Änderungen. Das Präparat führt zu keiner Verdrängung der Grundaktivität, es ergaben sich keine Schlafstadien und keine ins Auge springende Zunahme der Betaaktivität.

Laboruntersuchungen

Am 1.Kontrolltag, am 6.,13. und 2o.Versuchstag, wurde das "große Laborprogramm", an den Versuchstagen 4,11 und 18 das "kleine Untersuchungsprogramm" abgewickelt.Die Blutentnahme erfolgte vor der Morgenmedikation.

Das große Programm umfasste:

Blutstatus (Hämoglobin,Erythrocyten,Hb_E-Wert,Reticulocyten, Hämatokrit,Leukocytenzahl und weißes Differetialblutbild,Thrombocytenzahl).

Serum-Amylase,Harn-Amylase,alkalische Phosphatase,GOT,GPT.

Bilirubin,Cholesterin,Harnstoff-N,Harnsäure,Eisen,Phosphor.

Elektrolyte (Na,K,Ca,Cl)

Thromboplastinzeit

Blutzucker (nüchtern und 11Uhr)

Elektrophorese

Harnstatus (spez.Gewicht,ph-Wert,Eiweiß,Zucker,Aceton,Blut, Urobilinogen/Urobilin,Bilirubin,Sediment).

LDH

Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BKS)

Kleines Laborprogramm

Blutstatus (Hämoglobin, Erythrocyten, Hb_E-Wert, Leukocytenzahl, weißes Differentialblutbild, Thrombocytenzahl).

Alkalische Phosphatase, GOT, GPT.

Harnstatus (spez. Gewicht, ph-Wert, Eiweiß, Zucker, Aceton, Blut, Urobilinogen/Urobilin, Bilirubin, Sediment).

LDH

BKS

Das kleine Untersuchungsprogramm enthält also nur die wichtigsten toxicologischen Untersuchungen.

Nachfolgend die Ergebnisse der Laboruntersuchungen in Tabellenform.

Erläuterung zur Tabelle:

(+) = ganz vereinzelt
\+ = vereinzelt
++ = mehrere
+++ = zahlreich
PE = Epithel
L = Leukocyten

KT = Kontrolltag
VT = Versuchstag

Versuchsperson I

	1.KT	4.VT	6.VT	11.VT	13.VT	18.VT	2o.VT
Hb	15,6	15,8	15,o	15,1	15,4	15,2	15,8
Ery	5,o1	5,29	4,84	4,41	4,[illegible]	4,74	4,91
Hb_E	31	29	31	34	32	32	32
Ht	45		43		43		45
Ret $^{o}/_{oo}$	19		31		34		18
Leuko	54oo	47oo	52oo	45oo	54oo	46oo	58oo
Stab	1	-	-	-	-	-	-
Seg	62	51	47	57	66	46	57
Eos	3	5	3	3	1	11	7
Baso	-	1	1	2	-	1	1
Mono	8	8	8	2	2	4	6
Lympho	26	35	41	36	31	38	29
x 1ooo Thrombo	256	175	163	3o5	168	3o7	159
S-Amyl.	1199		2942		122o		2112
H-Amyl.	4869		82oo		7585		2563
a-Phos.	16	16	16	16	16	16	16
GOT	8	8	8	1o	1o	1o	8
GPT	7	7	7	5	5	8	5
Bil.	o,67		o,36		o,5o		o,3o
Chol.	2o4		22o		224		2oo
H-N	17,5		12,5		17,5		17,5
Hs.	6,3		5,8		7,3		6,1
Fe	87		122		137		121
P	3,62		4,2		4,2		3,98

Versuchsperson I

	1.KT	4.VT	6.VT	11.VT	13.VT	18.VT	2o.VT
Na	138		144		138		149
K	4,1		3,9		3,9		4,2
Ca	8,8		8,5		8,6		1o,o
Cl	1o4		1o8		114		1o8
TPZ	88		/		1oo		1oo
Blut- 9^{oo}	85		92		68		66
zucker 11^{oo}	84		73		77		83
A	63						63
α_1	4						4
α_2	7,5						8
β	12,5						12
γ	13						13
-	7,5						6,5
spez. Gew.	1o16	1o25	1o2o	1o14	1o22	1o16	1o28
ph	6	6	6	6	6	6	6
E	-	-	-	-	-	-	Spur
Z	-	-	-	-	-	-	-
Ac	Spur	-	Spur	-	-	Spur	-
Blut	-	-	-	-	-	-	-
Ubg./ Uro.	-	-	-	-	-	-	-
Bil.	-	-	-	-	-	-	-
Sed.	Urate Schleim Bakt +	o-1 L Schl.	o.B.	Urate Schl.	Schl. Krist.	o-1 L Schl. Krist.	Schl. Urate
LDH	143	/	127	127	143	132	143
BKS	2/5	2/7	2/7	3/6	4/12	2/6	3/9

Versuchsperson II

	1.kT	4.VT	6.VT	11.VT	13.VT	18.VT	2o.VT
Hb	17,4	16,3	16,o	16,9	16,o	16,1	15,8
Ery	5,44	5,21	5,7o	5,26	5,48	5,36	5,25
Hb_E	32	31	28	32	29	3o	3o
Ht	51		39		47		47
Ret o/oo	6		23		24		1o
Leuko	81oo	48oo	58oo	51oo	57oo	58oo	6ooo
Stab	2	-	2	-	-	2	1
Seg	83	5o	71	72	71	67	65
Eos	-	2	-	-	1	-	-
Baso	-	-	-	-	-	-	-
Mono	5	4	4	1	5	5	1o
Lympho	1o	44	23	27	23	26	24
x 1ooo Thrombo	277	142	1o8	253	143	219	335
S-Amyl.	666		1363		76o		768
H-Amyl.	3536		1896		128o		563
a-Phos.	16	16	16	16	16	16	16
GOT	8	8	8	7	8	1o	1o
GPT	11	8	7	7	7	11	11
Bil.	o,7		o,31		o,4		o,29
Chol.	216		213		237		22o
H-N	2o,o		17,5		17,5		2o,o
Hs.	6,5		7,4		7,1		7,2
Fe	155		87		84		82
P	2,98		3,1		3,1		3,65

Versuchsperson II

	1.VT	4.VT	6.VT	11.VT	13.VT	18.VT	2o.VT
Na	137		144		136		144
K	3,8		4,4		4,3		4,7
Ca	9,4		9,4		8,9		1o
Cl	1o3		1o4		1o8		1o6
TPZ	1oo		1oo		1oo		1oo
Blut-9^{oo}	98		99		1oo		86
Zuck.11^{oo}	138		94		113		1o6
A	58						53
α_1	5						5
α	9						8
β	12						14
γ	16						15
E	6,5						7,2
spez. Gew.	1o2o	1o14	1o2o	1o2o	1o1o	1oo8	1o2o
ph	6	6	6	6	6	6	
E	-	-	-	-	-	-	-
Z	-	-	-	-	-	-	-
Ac	schwach	-	-	-	-	Spur	-
Blut	-	-	-	-	-	-	-
Ubg./ Uro.	-	-	-	-	-	-	-
Bil.	-	-	-	-	-	-	-
Sed.	CaOx L + Schl.	o-1 L Urate Schl.	CaOx Schl.	1-2 L CaOx Schl.	Schl. Urate	o.B.	o.B.
LDH	112	/	127	95	143	12o	95
BKS	5/12	5/1o	1o/15	2/4	7/21	4/12	6/15

Normalwerte des Labors

	Männer	Frauen	Einheit
Hb	16 ± 2	14 ± 2	g/100 ml
Ery	5,4±0,8	4,8±0,6	$10^6/mm^3$
Hb_E	30 ± 2	30 ± 2	picogramm
Hämatokrit	47 ± 7	42 ± 5	%
Leuko	5000-8000		pro mm^3
Thrombo	100000-350000		pro mm^3
Blutzucker	60-100		mg/100 ml
Gesamteiweiß	6,3 - 7,6		g/100 ml
Bilirubin(gesamt)	0,3 - 1,3		mg/100 ml
Cholesterin	150-250		mg/100 ml
Harnstoff-N	12,5 - 22,5		mg/100 ml
Harnsäure	3-5		mg/100 ml
Fe	50-150		gamma %
S-Amyl.	230-3000 IU		mikroMol/min/liter
H-Amyl.	3500-10000 IU		mikroMol/min/liter
alk.Phosphatase	16-32 IU		mikroMol/min/liter
GOT	bis 12 IU		mikroMol/min/liter
GPT	bis 12 IU		mikroMol/min/liter
LDH	bis 195 IU		mikroMol/min/liter
Na	135-149		mval/liter
K	3,7 - 4,7		mval/liter
Cl	100-115		mval/liter
Ca	8,5 - 10,5		mg/100 ml
Phosphor	2,8 - 5,0		mg/100 ml
TPZ	100 %		Citratblut 1:10
BKS	2/5 - 8/14		mm/h

Elpho:

Albumin	55-65	% des Gesamteiweißes
Globulin		
α_1	3-5	
α_2	6-9	
β	9-13	
γ	11-18	
E	6,5 - 8,0	

Intravenöser Glucose-Toleranz-Test n.Conard

Die i.v. Glucosebelastung wurde dreimal im Verlauf des Gesamtversuches durchgeführt. Am 3.Kontrolltag (d.h.ohne Medikament),am 5.und am 19.Versuchstag.Bei der letzten Untersuchung wurden zei Stunden vor Beginn des Tests 15 mg des Präparates eingenommen.

Die intravenöse Glucose-Toleranz-Prüfung hat sich als gut reproduzierbar,wenn auch gleichfalls als altersabhängig erwiesen.Die Stoffwechselbelastung erfolgt resorptionsunabhängig.

Methodik: Der Proband soll nach mehrtägiger kohlenhydratreicher Ernährung (mehr als 25o g KH pro die) 12 Stunden nüchtern bleiben.Nach Blutentnahme zur Bestimmung des Nüchternblutzuckers werden 1 ml 5o%iger Glucose-Lösung pro kg Körpergewicht mit o,9%iger Kochsalzlösung auf ein Volumen von 15o ml in einer Infusionsflasche aufgefüllt.Die Venenpunktion erfolgt mit einer V2A-Nadel.Die vorbereitete Glucoselösung kann schnell innerhalb von 3-5 Minuten infundiert werden. Gleichwertig ist eine unmittelbare intravenöse Injektion der vorgesehenen Glucosemenge.

4 Minuten post injectionem und weiterhin alle 1o Minuten bis zur 65.Minute nach Glucose-Infusion wird Kapillarblut für die Blutzuckerbestimmung entnommen.
Die Ergebnisse der Blutzuckerbestimmungen (Ordinate) werden gegen die korrigierten Zeiten (Abszisse) auf semilogarithmisches Papier aufgetragen,man konstruiert eine Gerade und liest die Halbwertszeit (T) der applizierten Glucose-Ladung ab.Der Glucose-Assimilationskoeffizient (k) errechnet sich nach der vereinfachten Funktion:

(Gl.1) $$C_{(t)} = C_{(o)} e^{-kt}$$

Dabei sind $C_{(t)}$= Glucose in mg% zu einer beliebigen Zeit (t) und $C_{(o)}$= Glucose in mg % unmittelbar nach der Infusion.

Für den Fall, daß $C_{(T)} = 1/2\ C_{(o)}$ und T die Halbwertszeit für die Glucose ist, gilt:

$$1/2C_{(o)} = C_{(o)}e^{-kT}$$

$$1/2 = e^{-kT}$$

(Gl.2) $$-kT = \ln 1/2$$

$$k$$

$$k = \frac{\ln 2}{T} = \frac{o,693}{T}$$

k wird üblicherweise mit 1oo multipliziert, man erhält die Glucoseelimination in % pro Minute zum Zeitpunkt der Halbwertszeit.

Für die Beurteilung gilt nach Erfahrungen von Scriba und Schwarz:

k = 1,4 - 2,o normal

k > 2,o hohe bzw. erhöhte Glucosetoleranz

k < 1,1 diabetische Stoffwechsellage

k = 1,1 - 1,25 verdächtig auf diabetische Stoffwechsellage.

Die graphische Aufzeichnung des Blutzuckerabfalls und die Berechnung des Glucose-Assimilationskoeffizienten K_G nach der einfachen Gleichung 2 empfiehlt sich unter den verschiedenen Berechnungsmethoden wegen des geringfügigen Zeitaufwandes am ehesten.

Die graphische Auswertung des intravenösen Glucose-Toleranz-Tests wird nach Angaben von Scriba und Schwarz auf semilogarithmischem Papier vorgenommen. In einem Koordinatensystem wird die Abszisse am unteren Rand des Bogens mit Zeitmarken im Abstand von 1o mm versehen, auf der Ordinate findet sich bereits das halblogarithmische Bezugssystem mit den entsprechenden Zahlen. In das entstandene Koordinatensystem trägt man die gemessenen Blutzuckerwerte ein, wobei der Nüchternblutzucker als Ausgangswert 5 mm links vom 5-Minuten-Wert auf der Abszisse abgetragen wird. Durch Ver-

bindung der Punkte vom 5'- 65'-Wert ergibt sich eine Gerade. Dann halbiert man den nach 5'erreichten maximalen Wert der Glucosekonzentration,sucht diesen auf der Ordinate des Koordinatensystems auf und zieht eine Parallele zur Abszisse. Die Parallele ergibt mit der Geraden einen Schnittpunkt.Durch senkrechte Projektion dieses Schnittpunktes erhält man die Halbwertszeit,d.h. die Zeit,in der die Hälfte der maximalen Glucosekonzentration aus dem Blut eliminiert ist. Der abgelesene Zeitwert der Halbwertszeit = T wird in die Formel

$$k = \frac{\ln 2}{T} = \frac{0{,}693}{T}$$

eingesetzt. Der k=Wert wird am einfachsten und schnellsten mit dem Rechenschieber ermittelt und üblicherweise mit 1oo multipliziert.Das graphische Verfahren nimmt bei einiger Übung nicht mehr als vier Minuten in Anspruch und ist ohne Schwierigkeiten durchzuführen (KNICK 14).

Ergebnisse der Glucosebelastung

Versuchsperson I

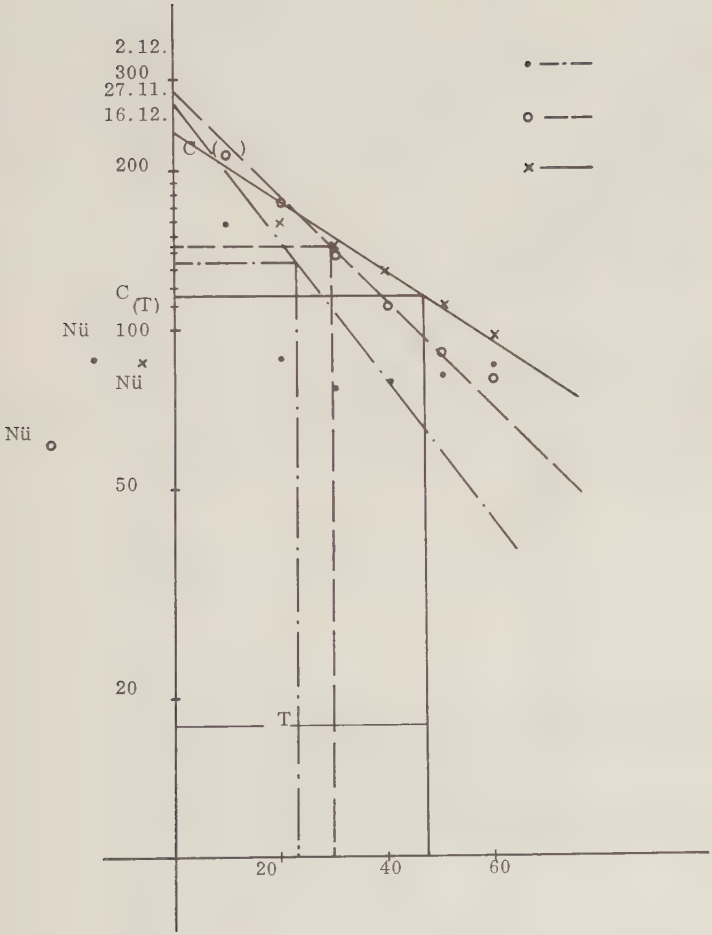
Minuten	3.Kontrolltag	5.Versuchstag	19.Versuchstag
o	88	6o	87
5	271	286	238
15	162	216	/
25	88	174	16o
35	78	137	144
45	8o	112	127
55	82	93	112
65	85	81	97
	k = 3,o1	k = 2,9	k = 1,4

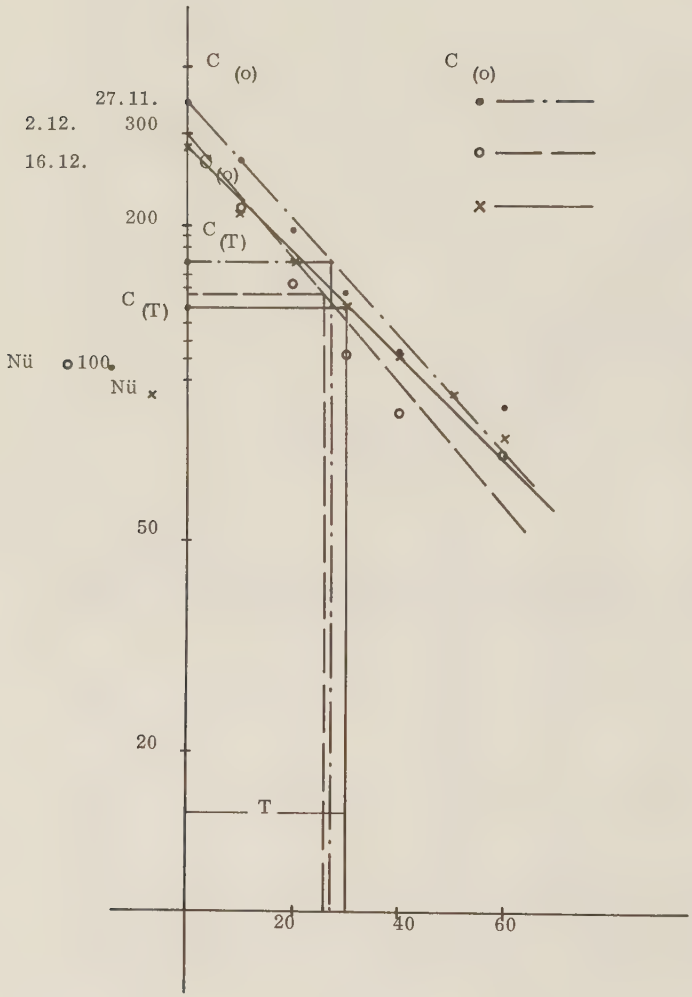
Versuchsperson II

Minuten	3.Kontrolltag	5.Versuchstag	19.Versuchstag
o	1o6	1o6	95
5	343	297	281
15	268	218	214
25	194	154	172
35	148	114	138
45	114	88	112
55	96	77	96
65	91	73	79
	k = 2,5	k = 2,6	k = 2,3

k = Werte mit Hilfe der folgenden graphischen Darstellungen ermittelt.

Erläuterung zur graphischen Darstellung: 27.11. = 3.Kontrolltag 2.12. = 5.Versuchstag, 16.12. = 19.Versuchstag.


2.12.
300
27.11.
16.12.
200
C (T)
Nü 100
Nü
Nü
50
20
T
20
40
60


C (o)
C (o)
27.11.
2.12.
16.12.
300
200
C (T)
C (T)
Nü o 100
Nü ×
50
20
T
20
40
60

Registrierung der subjektiven Erscheinungen

Die Versuchspersonen waren angewiesen, auf Veränderungen in ihrem subjektiven Befinden zu achten. Unmittelbar nach der Abendmedikation, hatte jeder Proband ein Protokoll über den vorhergegangenen Abend, die vergangene Nacht und den laufenden Tag bis zur Abendmedikation anzufertigen. Dieser Bericht sollte alle auffällig erscheinenden Empfindungen und Ereignisse sowie Beobachtungen über den Ablauf vegetativer Funktionen während der letzten 24 Stunden enthalten. Als Leitfaden für dieses Protokoll diente das im Anschluß gezeigte Formblatt. Alle akut auftretenden Empfindungen sollten sofort ausführlich und wenn möglich mit genauen Zeitangaben (Beginn, Höhepunkt, Abklingen) schriftlich niedergelegt werden.

Der nachfolgend mit Freiräumen wiedergegebene Vordruck zur Erhebung von subjektiven Mißempfindungen und vegetativen Störungen wurde täglich über die gesamte Versuchszeit im Zusammenhang mit dem Tagesprotokoll ausgefüllt.

Formblatt

Name: ..... Datum: .....

Zur Beachtung:

Jedes Wort sorgfältig lesen und Zutreffendes unterstreichen. Nähere Angaben über die unterstrichenen Empfindungen sind in der jeweiligen Rubrik "Bemerkungen" nach folgenden Gesichtspunkten niederzuschreiben:
Seit wann? wann? wie oft? wie lange? wie intensiv? in welcher Weise? bekannte oder vermutete exogene, somatogene oder psychogene Causalfaktoren?

Schlaf:

Eingeschlafen: rasch, normal, Einschlafschwierigkeiten, hartnäckige Schlaflosigkeit;

Schlaf: tief, unauffällig, unruhig, traumreich, lange/kurze Schlafunterbrechungen;

Gefühl beim morgentl. Erwachen: frisch, müde, unauffällig, verstimmt, benommen, zerschlagen, "Katerstimmung";

Schlafzeiten:

Bemerkungen:

Befinden am Tage:

Frisch, spannkräftig, unkonzentriert, matt, müde, benommen, "Mattscheibe", zerschlagen, verstimmt, unauffällig, depressiv, stimmungslabil, heiter, inneres Getriebensein, nervöse Spannung, Antriebsmangel, allgemeines Unsicherheitsgefühl, angenehmes Gefühl, innere Ruhe, Unlustgefühl, Angst, Kraftgefühl, ich fühle mich irgendwie krank.

Bemerkungen:

Verdauung:

Appetit vermehrt, normal, vermindert, Abneigung gegen spezielle Speisen, verändertes Ansprechen auf Alkohol - Nikotin - Coffein. Durst vermehrt, normal, vermindert, trockene Lippen, trockener Mund, verstärkter Speichelfluß, Völlegefühl in der Magengegend, Aufstoßen, Übelkeit, Brechreiz, Erbrechen, Sodbrennen, Schluckauf, Magenschmerzen, "Rumoren" im Darm, Blähungen, häufiger Abgang von Winden, sonstige Beschwerden im Abdominalbereich;

Bemerkungen:

Außer den mir servierten Speisen habe ich folgende Nahrungs-, Genußmittel und Medikamente zu folgenden Uhrzeiten zu mir genommen:

Stuhlgang:

Kotentleerung täglich einmal - mehrmals, Verstopfung;
Konsistenz des Kotes: hart, bröckelig, festweich (normal), weich, breiig, dünnflüssig, wechselnd;
Farbe des Kotes: hellgelb, braun, schwärzlich;

Bemerkungen:

Wasserlassen:

Urinmenge, vermindert - normal - vermehrt, häufiger Harndrang, nächtliches Wasserlassen, brennender Schmerz beim Wasserlassen, Harnsperre, bierbraune Urinfarbe.

Bemerkungen:

Kopf:

Schwindelgefühl, häufiges Gähnen, Kopfschmerzen, Druckgefühl im Schädel;

Bemerkungen:

Ohren:

Gesteigerte Geräuschempfindlichkeit, Ohrensausen, taubes Gefühl im Ohr, Druckgefühl im Ohr;

Bemerkungen:

Augen:

Nebelschleier, mouches volantes, Gegenstände verschwimmen, Akkomodationsstörungen, Doppeltsehen, Flimmern, Skotome, unangenehm gesteigerte Lichtempfindlichkeit, Farbensehen, Lichtblitze, Augentränen, brennendes Gefühl in den Augen.

Bemerkungen:

Geruchs- und Geschmackssensationen:

Brustkorb:

Kurzatmigkeit, das "Gefühl über einen bestimmten Punkt nicht hinwegatmen zu können", Engegefühl in der Brust,Schmerzen im Brustkorbbereich, (atemabhängig? in der Herzgegend?), Herzjagen, Herzklopfen, Herzstolpern, Herzverlangsamung, Schnürgefühl im Hals;

Bemerkungen:

Muskeln und Extremitäten:

Schweregefühl in den Handen - Füßen ("schwere Glieder"),Schwächegefühl in den Muskeln, Muskelschmerzen, Muskelzittern, "gespannte" Muskeln, fibrilläre Zuckungen, Muskelkrämpfe, Gliederschmerzen, Rückenschmerzen, Unsicherheitsgefühl beim Gehen, kalte/feuchte Hände/Füße;

Bemerkungen:

Haut-Sensationen: (betroffene Körperregion angeben)

Kribbeln, Jucken, pelziges und taubes Gefühl, Brennen, Hitzegefühl, Hitzewallungen, Kältegefühl, verstärkte Berührungsempfindung, verstärkte Schmerzempfindung, Schwitzen,

Schweißausbrüche, Frösteln, Frieren, "Wallungen";

Bemerkungen:

Intermittierende Erkältungskrankheiten:

Husten, Auswurf, Heiserkeit, Kratzempfindungen im Rachen, Schnupfen;

Sonstige Sensationen und Veränderungen im Befinden:

Ergebnis der Auswertung der Tagesprotokolle

1.Versuchswoche (1.-5.Versuchstag) Dosierung 7,5 mg pro die
Beide Versuchspersonen fühlten sich mehr oder weniger wohl. Neben geringer Müdigkeit zeigten sich keine außergewöhnlichen Arzneimitteleffekte.Auffallend war gesteigerter Appetit und vermehrter Durst.

2.Versuchswoche (8.-12.Versuchstag) Dosierung 15 mg pro die
Die Probanden notierten verstärkt auftretende Müdigkeit.VP I zeigte am 12.Versuchstag nach der Abendmedikation spontane Übelkeit und Brechreiz.VP II hatte hin und wieder Herzklopfen. Appetit und Durst waren bei beiden Versuchspersonen etwas vermehrt.

3. Versuchswoche (15.-19.Versuchstag) Dosierung 3o mg pro die
am 19.VT 45 mg
Auch in diesem Zeitabschnitt starke Müdigkeit,die aber nicht mehr so intensiv anhielt. VP II notierte Kopfschmerzen. Am 19.Versuchstag ,bei einer Dosierung von 45 mg,stellte sich sehr starke Müdigkeit ein.Beide Versuchspersonen schliefen nach der 1.Medikation einige Stunden,fühlten sich aber am Abend,trotz weiterer Medikation,verhältnismäßig frisch.

Beide Probanden machten im großen und ganzen,während des gesamten Versuchs einen normalen Eindruck.

Die folgende Tabelle zeigt alle Abweichungen von der Norm,die registriert wurden.

Sämtliche Normabweichungen in Tabellenform

	1.Versuchswoche	2.Versuchswoche	3.Versuchswoche
Kopfschmerzen	I_5	I_1	$II_{1,2}$
Druckgefühl im Schädel			I_1
beim Erwachen müde	I_5	$I_{1,2,3,5}; II_5$	$I_{1,4}; II_{2,3,4,5};$
Appetit vermehrt	$I_{2,3,4}; II_{2-5};$	$II_{1,2,3,4,5};$	$I_3;$ $II_{1-5};$
am Tage heiter frisch	$I_5;$ $II_{1-5};$		
Benommenheit			
Müdigkeit	$I_{1,3}$	$I_{1,3};$ $II_{1,5}$	$I_{1-5};$ II_{1-5}
Konzentrations-schwäche		$I_{1,5}$	$I_{1,3,4,5}$
Muskelzittern		$I_{1,2,5}; II_1$	$I_{2,3,4,5}$
Durst vermehrt	$I_{2,3,5};$ II_5	II_{1-5}	II_{1-5}
Übelkeit		I_5	
Schnupfen	I_{1-5}	II_{1-5}	$I_{1-5}; II_{1-5}$
Schwitzen feuchte Hände	I_{1-5}		
Herzklopfen	$II_{3,4,5}$	$II_{3,4,5}$	

Erläuterung:

I = Versuchsperson I
II = Versuchsperson II
1,2,3,4,5 sind die Tage einer Versuchswoche
Die arabische Zahl bezeichnet den Tag einer Versuchswoche an dem irgendwelche Empfindungen auftraten. Die römische Zahl steht für die Versuchsperson, die Erscheinungen registrierte.

Psychophysische Untersuchungen

Der Einfluß von Medikamenten auf die psychophysische Leistungsfähigkeit,besonders der berufstätigen oder sich im Straßenverkehr bewegenden Patienten,ist unbestritten. Aus diesem Grund zählen Untersuchungen von Arzneiwirkungen auf psychologische und psychophysische Leistungen zum festen Bestandteil des klinischen Prüfungsprogramms.

Am 3.Kontrolltag,sowie am 5.,12. und 19.Versuchstag,wurden folgende psychophysische Tests 12o Minuten nach der Mittagsmedikation durchgeführt.

1. Nadeleinfädeln

Der Proband versucht,auf einen o,oo8 cm starken,3o cm langen Draht,den er in der führenden Hand hält,möglichst schnell 25 feine Nähnadeln,die er mit der andern Hand nacheinander einem Nadelkissen entnimmt,aufzufädeln.Die Arme dürfen nicht aufgestützt werden und die Hände dürfen sich nicht berühren. Gemessen wird die benötigte Zeit.

Dieses Verfahren prüft die feinmotorische Koordination und (n.DUREMAN 15) auch die Fingerfertigkeit.

2. Konzentrations-Leistungs-Test nach Düker

Die Versuchsperson muß 3o Minuten lang fortlaufend und möglichst schnell und genau auf einem Vordruck aufgeführte komplexe Rechenaufgaben lösen.Zwei Beispiele sollen ein Bild von der Art der Aufgaben geben:

Beispiel A: 3 + 6 - 8 Beispiel B: 8 + 9 - 2
9 + 1 + 7 5 - 4 + 3

Jede Aufgabe besteht aus zwei Teilaufgaben.Zunächst sind die Summen von beiden Einzelaufgaben zu bilden und im Gedächtnis zu behalten.Ist nun das Resultat der oberen Aufgabe kleiner als das der unteren,so sind die beiden Teilergebnisse zu addieren (Beispiel A).

Zeigt die untere Aufgabe die kleinere Summe,so ist das kleinere Ergebnis vom größeren zu subtrahieren (Beispiel B). Das so jeweils erhaltene Endergebnis wird in das zugehörige Kästchen eingetragen.

Der vorgedruckte Testbogen stand in zwei Parallelausführungen zur Verfügung,die abwechselnd Verwendung fanden.

Mit diesem Verfahren wird die individuelle Konzentrationsleistung erfaßt.Nach DÜKER (16) dient der Konzentrationsleistungstest (KLT) zur Feststellung der allgemeinen psychischen Leistungsfähigkeit,indem er sich auf das "Konzept der Koordination" stützt.Darunter versteht er das geordnete Zusammenwirken der Einzeltätigkeiten bei dem Rechentest wie folgt:

Auffassen - Rechnen - Merken - Vorstellen - Wollen.

Bei der Auswertung wurden folgende Größen ermittelt:

1.die Leistungsmenge (Leistungsrohwert)
Das ist die Zahl der bearbeiteten Aufgaben.
2.die Fehlerprozente,das heißt die Anzahl der falsch gelösten Aufgaben ausgedrückt in Prozenten der Leistungsmenge.

Auf die Konstanz folgender Bedingungen wurde geachtet: zeitlicher Abstand von der Mittagsmedikation,Räumlichkeit, Sitzordnung,Beleuchtungsverhältnisse,Schreibutensilien.

Sämtliche Enzelergebnisse wurden nach der Auswertung übersichtlich in der folgenden Tabelle zusammengestellt.

Erklärung zur Tabelle:

NET = Nadeleinfädeltest (sec)
Konzentrationsleistungstest
RW = Gesamtzahl der richtig und falsch gelösten Aufgaben.
F = Gesamtzahl der Fehler
F% = 100·F/RW

Ergebnisse der psychophysischen Tests

Versuchstag	Versuchsperson I			
3.Kontrolltag	93	159	18	11,3
5.Versuchstag	1o1	211	32	15,1
12.Versuchstag	1o5	247	17	6,8
19.Versuchstag	89	25o	1o	4,o
	NET sec	RW	F	F %

Versuchstag	Versuchsperson II			
3.Kontrolltag	98	72	11	15,2
5.Versuchstag	86	12o	1o	8,3
12.Versuchstag	91	136	14	1o,2
19.Versuchstag	8o	153	1o	6,5
	NET sec	RW	F	F %

SCHLUSSBETRACHTUNG

Es war im Rahmen dieser Versuchsplanung nicht möglich, sämtlichen Forderungen zur Durchführung von Verträglichkeitsprüfungen, die in den Richtlinien der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin aufgeführt werden, zu entsprechen.

So fehlt in der Kette der überprüften Organfunktionen besonders die Untersuchung der respiratorischen Funktionen, der inkretorischen Organe und eine ausreichend objektive Kontrolle der Sinnesorganfunktionen.

Auf Untersuchungen des Faeces auf Blut verzichtete man wegen der damit verbundenen jeweils mehrtägigen fleischfreien Diät, da diese für die Probanden eine zusätzliche Belastung bedeutet hätte. Außerdem erschienen solche Untersuchungen angesichts der Kürze des Versuchs wenig sinnvoll.

Es erhebt sich die Frage, in wieweit es gelang, mit den vorgenommenen Prüfungen die gestellte Aufgabe zu lösen.

Da es sich hier um Untersuchungen im Rahmen einer ersten klinischen Vorprüfung handelt, können die Verlautbarungen von ZBINDEN et al. als maßgeblich angesehen werden. In Übereinstimmung mit seinen Hinweisen auf das Prüfungsprogramm für pilot studies konnten die wichtigsten toxicologischen Untersuchungen durchgeführt werden.

An dieser Stelle noch einige kritische Anmerkungen:

1. Das gesteigerte Durstgefühl, das fast den ganzen Versuch über auftrat, ist sicher auf die geringe Luftfeuchtigkeit in den Räumen des Krankenhauses zurückzuführen.

2. Die teilweise erhöhten Werte der Körpertemperatur lassen sich damit erklären, daß die Probanden nicht die vorgeschriebene Zeit im Bett verbrachten. Werte bis 37,4 werden bei vereinzeltem Auftreten nicht als Temperatur angesehen.

3.Zu den Ergebnissen der Laboruntersuchungen

a)Die großen Schwankungen der Thrombozytenwerte sind wohl so zu erklären,daß verschiedene Personen im Labor Blut abnahmen.

b)Die starken Schwankungen der Serum- und Harnamylase können nicht erklärt werden.

c)Bei VP I kam es zu einem Anstieg der Serumeisenwerte,bei VP II zu einem deutlichen Abfall.Der Wert von 155 bei VP II ist wohl durch Hämolyse von Erythrocyten bei der Verarbeitung im Labor bedingt.

d)Die verschiedenen BKS-Werte können durch den Schnupfen der Probanden erklärt werden.

4.Die Gewichtszunahme beider Versuchspersonen wurde durch das regelmäßige und reichliche Essen hervorgerufen.

5.Der Glucose-Toleranz-Test n.Conard hat gezeigt,daß das Präparat einen Einfluß auf den Zuckerstoffwechsel hat.

6.Bei den EEG-Untersuchungen kam es durch das Medikament zu keinen wesentlichen Anderungen der EEG-Kurven.Insbesondere führte das Präparat nicht zu einer Verdrängung der Grundaktivität,es ergaben sich keine Schlafstadien und keine ins Auge springende Zunahme der Beta-Aktivität.

Das geprüfte Medikament stellt ein oral gut verträgliches Mittel dar und ruft in der verwendeten Dosis keine Magenbeschwerden hervor.Es kann zu Müdigkeit und Unkonzentriertheit führen und zegt außerdem einen Gewöhnungseffekt.Auf EEG,EKG, Blutdruck und Körpertemperatur lassen sich keine sicheren Einflüsse feststellen.

Abschließend darf festgestellt werden,daß die hier gestellte Aufgabe,für weitere klinische Prüfungen eine brauchbare Ausgangsbasis zu schaffen,befriedigend gelöst worden ist.

Bereits in diesem Stadium der klinischen Prüfung konnten erste Anhaltspunkte für die pharmakologische Wirkung des Präparates gewonnen werden.

ZUSAMMENFASSUNG

Gemäß den Richtlinien der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin,auch in nicht der Universität angehörenden geeigneten Krankenanstalten,klinische Prüfungen neuer Arzneimittel vorzunehmen,wurde ein Plan aufgestellt,in einem modernen gut geleiteten Kreiskrankenhaus eine Verträglichkeitsprüfung im Rahmen einer klinischen Vorprüfung durchzuführen.

Die aus Tierversuchen bekannten Eigenschaften der Testsubstanz wurden wiedergegeben und ihr Wert für eine klinische Vorprüfung erwogen.

Darauf wurde folgender Versuchsplan ausgearbeitet:

Im Verlauf der 2o-tägigen Prüfung wurde das Pharmakon in steigender Dosierung vom Autor und einer zweiten Versuchsperson eingenommen.Dabei wurden körperliche und einige psychische Funktionen systematisch und regelmäßig durch folgende Untersuchungen überwacht:
Körpertemperatur-,Puls- und Blutdruckmessungen,EKG- und EEG-Aufzeichnungen,Laboruntersuchungen,Glucose-Toleranz-Bestimmungen,internistische und neurologische Untersuchungen, psychophysische Untersuchungen sowie Registrierung von subjektiven Empfindungen.

Die Ergebnisse der einzelnen Untersuchungen wurden aufgezeigt.

Die gewählte Form der Befragung bei der Registrierung der subjektiven Erscheinungen erwies sich als befriedigend.

Abgesehen davon,daß die psychophysischen Leistungstests infolge zu seltener Durchführung keine verwertbaren Aussagen lieferten,stellten sich im Verlauf der Untersuchungen keine wesentlichen organisatorischen Mängel in der Versuchsplanung heraus.

LITERATURVERZEICHNIS

1. BOCK,H.E.
Zur Situation der Klinischen Pharmakologie.
Münch.med.Wschr. 107,1681 (1965)

2. STURM,A.,BODECHTEL,G.,HEILMEYER,L.und SCHLEGEL,B.
Mitteilung der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin zur Aufstellung von Richtlinien für die klinische Prüfung von Arzneimitteln.Klin.Wschr. 45,698 (1965)

3. ZBINDEN,G.
The problem of toxicologic examination of drugs in animals and their safety in man.
Clin.Pharm.Ther. 5,537 (1964)

4. ZBINDEN,G.,ABRAMS,W.B.,BAGDON,E.R.
Techniques of animal and clinical toxicology, in:
Nodine,J.H. and Siegeler,P.E. (Herausg.):Animal and clinical pharmacologic techniques in drug evaluation,
Chicago:Year Book
Medical Publishers 1964. S.55

5. id.:Drug toxicity and its impact on drug evaluation in man.
Clin.Pharm.Ther. 5,273 (1965)

6. id.:Investigative methods in clinical toxicology.
J.New.Drugs 5,199 (1964)

7. KUSCHINSKY,G.und LÜLLMANN,H.
Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie.3.Aufl.Stuttgart.
Georg Thieme 1967. S.46,47

8. MÜLLER,SEIFERT, v. KRESS
Taschenbuch der medizinisch-klinischen Diagnostik. 68.Aufl.
München. J.F.Bergmann 1962 S.2,S.706

9. KLOOS,G.
Grundriß der Psychiatrie und Neurologie. 6.Aufl.
München. Müller & Steinicke 1962. S.77

10. SCHELLONG - LÜDERITZ
Regulationsprüfung des Kreislaufs,
Darmstadt.Steinkopff 1954. S.8

11. GITTER,A. und HEILMEYER,L.
Taschenbuch klinischer Funktionsprüfungen. 8.Aufl.
Stuttgart.G.Fischer 1963. S.8o

12. REIN,H. und SCHNEIDER,M.
Einführung in die Physiologie des Menschen. 15.Aufl.
Berlin-Göttingen-Heidelberg.Springer 1964. S.6o6

13. FISCHGOLD,H. und DREYFUS-BRISAC,C.
Das Elektroencephalogramm. 4.Aufl.
Stuttgart.Georg Thieme 1968. S.5,14

14. KNICK,B.
Diabetes Diagnostik. 1.Aufl.
"Studienreihe Boehringer-Mannheim". 1967. S.44-46

15. DUREMAN,I.E.
Behavioral Patterns of antibarbituric action after 5-phenyl-2-imino-4-oxo-oxazolidine,amphetamine and coffeine.
Clin.Pharm.Ther. 3,163 (1962)

16. DÜKER,H.
Der Konzentrations-Leistungs-Test.
Göttingen.Hogrefe 1959

LEBENSLAUF

Am 19.November 1942 wurde ich,Wolfgang Heinz Manfred Englert, als Sohn des Zahnarztes Dr.Leonhard Englert und seiner Ehefrau Annelies,geb.Heusinger in Großbottwar,Kreis Ludwigsburg geboren.

Ich besuchte ab 1949 die dortige Volksschule.1950 zogen meine Eltern nach Unterkochen,Kreis Aalen,wo ich bis 1953 in die Grundschule ging.Im September desselben Jahres trat ich in die Oberrealschule in Illertissen ein und legte im Juli 1963 die Reifeprüfung ab.

Zum Wintersemester 1963/64 immatrikulierte ich mich an der Ludwig-Maximilians-Universität in München und belegte das Studienfach Zahnheilkunde.Die zahnärztliche Vorprüfung bestand ich im Oktober 1966 und die zahnärztliche Prüfung im Juli 1969.

Von November 1969 bis Dezember 1970 war ich als Assistenzarzt in zahnärztlicher Praxis tätig.Seit Januar 1971 komme ich meiner Wehrpflicht nach und bin als Truppenzahnarzt bei der Bundeswehr.